

A fehérjevizelés mechanizmusáról.*

Irta: *Korányi András dr.*, egyet magántanár, tanársegéd.

Már *Brigth* rámutatott arra a kapcsolatra, amely a fehérjevizelés és a vesebetegségek között van s így az csakhamar a vesebajok tünetcsoportjának középpontjába került, sőt sokáig csálhatatlan jelként szerepelt. Ez a felfogás annyira gyökeret vert az orvosi köztudatban, hogy hosszú évtizedek teltek el, míg a különféle fehérjevizelések megismerésével ez a felfogás megdőlt. Ismertessé vált az álalbuminuria, az alimentaris fehérjevizelés, a nagy testi megerőltetések utáni fehérjevizelés, a lázas betegségekhez társuló, az orthostatikus fehérjevizelés és még hosszú sora az olyan betegségeknek és állapotoknak, melyekben bár a vesék részéről semmiféle kóros sem volt kimutatható, mégis hosszantartó és súlyos fehérjevizelés volt észlelhető. De nehezítette a fehérjevizelések megismerését az is, hogy a közismert fehérjekémlések valamelyikével negatív vizeletekben is, bizonyos eljárásokkal fehérje nyomokat lehetett találni, mint azt *Posner* és *Mörner* vizsgálatai mutatták.

Egyesek szerint a fehérjevizelés a vesesejtek indirect úton történő vérellátási zavaraira vezethető vissza, de más felfogás szerint a mérgezések, elfajulás, illetve gyulladás sértette vesesejtek is jelentős szerepet játszanak a fehérjevizelés létrejöttében. Mióta azonban a különféle physikális-chemiai eljárás útján ismeretessé vált, hogy súlyos fehérjevizelésekben a vérplasma fehérje-

* Előadatott a budapesti Kir. Magy. Orvosegyesület 1935. december hó 14-i ülésén. — A dolgozat a Széchenyi Tudományos Társaság támogatásával készült.

fractióinak összetétele rendszerint jelentős eltolódást szenved, a haematogen elmélet igen előtérbe nyomult. Egyes szerzők, így *Munk* is oly nagy jelentőséget tulajdonít a vérplasma fehérjefractiói megváltozásának, hogy szerinte lipoid nephrosisban a vese sejtjeinek kóros állapota is csak a következménye a vérben létrejövő elváltozásoknak. *Epstein* és *Löwenthal* szintén a fehérjefractiók kóros eltolódására vezeti vissza a nephrosisos fehérjevizelést s azt egy elsőleges anyagcsere betegség fontos tünetének tartja. Ugyancsak ezen felfogáshoz csatlakozik *Fahr* is. *Aschoff* a szervezet fertőzőes eredetű toxicus bántalmára gondol s ennek tulajdonítja a véréhérék megváltozását, s amelynek csak következményeképpen betegszik meg oly módon a glomerulus, hogy fehérjéket és lipoidokat átereszt. *Schlayer* az általános toxikus érsérüléseket tekinti a jelenség lényegének. *Stolte* és *Knauer* és tulajdonképpen a fentemlített szerzők véleménye szerint is a nephrosisos fehérjevizelés csak egyik tünete a szervezet általános betegségének és a vesében lejátszódó kóros jelenségek csak ennek az elsőleges betegségnek a következményei — amelyek azonban a fehérjevizelés létrejöttéhez magyarázatul nem elégségesek. *Volhard* véleménye szerint pedig, elméletben kétféle mechanizmust lehet a véréhérék kiválasztásában megkülönböztetni, még pedig egy passiv transsudatiót vagy filtratiót és egy activ secretiót. Összefoglalólag azonban azt hangsúlyoztatja, hogy minden fehérjevizelés tulajdonképpen epithel sérülésre vezethető vissza. *Rusznýák* és *Németh* ezen felfogásokkal szemben egészen új úton át keresték a fehérjevizelések létrejöttének magyarázatát, amikor már évekkel ezelőtt végzett kísérleteik alapján rámutattak arra, hogy a fehérjevizelés okát a vesefilter megváltozott áteresztőképességében kell keresni.

Kísérleteinkben szintén ezen elméleti elgondolás alapján indultunk el, mikor is előzetesen mérgezett kutyavesek ultrafiltrációs működését vizsgáltuk, feltételezve azt, hogy ha *Rusznýák* és *Németh* elmélete helytálló, akkor a sérült vesefilternek a plasmafehérjéket át kell eresztenie. Kísérleteimet, amelyeket *Hámori* kartárssal közösen csináltam, a Sollmann-féle izolált kutyavese készítményen végeztük, mégpedig olyan izolált kutyaveseken, amelyeket még az élő állatban előzőleg kaliumbichromattal megmérgeztünk. Kísérleteink menete a következő volt: olyan 10—16 kg-os kutyákat, amelyekben a mérgezés hatására jelentős vesebántalom volt kimutatható

(amit vizelet vizsgálattal mutattunk ki) aetheres altásban a carotison át elvéreztettünk, majd megnyitottuk a hasat, megkerestük az egyik vesét, kipraeperáltuk az art. renalist, melybe az átáramoltató készülékkel összeköttetésben álló canült kötöttünk be. Az élettani konyhasóoldattal telt átáramoltató készüléket enyhe nyomással megindítva, a vena renalisba egy másik, az uretherbe egy harmadik canült kötöttünk be. Ezután a vesét a bekötött canülökkel együtt kiemeltük az állatból s egy előre elkészített nedves vatta csomagba helyeztük bele, hogy azt a kihüléstől és száradástól megóvjuk. Nem térhetek ki azoknak a kísérleti nehézségeknek ismertetésére, amelyek a beteg vesén dolgozásból származnak, azt hiszem, elég, ha csak rámutatok arra, hogy a megbetegített vesék nagyfokú oliguriára, anuriára hajlama mennyire akadályozza a kísérletek sikeres lefolytatását. De ki kell emelnem, hogy igen fontos a kísérletek sikere érdekében az, hogy a canüloket minél gyorsabban kössük be és az átáramoltatás megindítása is minél hamarabb történjék meg. Ha ez t. i. bármi okból késedelmes, úgy valószínűleg a vese érrendszerében történő alvadás következtében elakad a keringés. De igen fontos a canülök és különösen a vénás canül gyors bekötése azért is, mert ha az hosszú ideig tart, a vese igen megduzzad, ami a tubulusokat összenyomva ismét csak oliguriát, anuriát válthat ki.

Az állatokból kiemelt vesét először $\frac{1}{2}$ —1 óráig 37° -os fiziol. konyhasós oldattal áramoltatunk át, amely idő alatt a vese átmosása minden nehézség nélkül sikerült (ezen azt értettük, hogy az uretherből és a vena renalisból kicsepegő folyadékban fehérjének már nyomát sem sikerült kimutatni). Ezután a vesét először nephrotikus, majd egészséges egyén 37° -os fiziol. konyhasós oldattal hígított savójával áramoltattuk át. Már néhány perccel az átáramoltatás megindítása után az uretherből kicsepegő folyadékban sulfosalicylsavval túrócsapadéknyi fehérjét sikerült kimutatnunk, akár a nephrotikus, akár az egészséges egyén hígított savójával történt is az átáramoltatás. Ezen kísérleti eredmények kétségtelen bizonyítékot szolgáltatnak a fenti elmélet mellett, miszerint a nephrotikus fehérjevizelés létrejöttében a vese glomerulus membrán megbetegedésének, sérülésének döntő fontossága van.

Ezen kísérleti eredmények a továbbiakban arra indítottak, hogy kísérleteinket kiterjesszük más, nem mérgek okozta fehérjevizelések mechanizmusának tisztázá-

sára. Jogosultnak láttuk azt a feltételezést, hogy a glomerulus membrán ultrafiltrációs működése más hatások alapján is olyan elváltozásokat, sérüléseket szenvedhet, hogy a vérplasma fehérjei számára átjárhatóvá válhat.

A különféle fehérjevizelések között elsősorban is a lázas fehérjevizelésre gondoltunk, mint olyanra, ahol hasonló hatású tényező, a hő — feltételezhetően hasonló ártalmakat hozhat létre a vese glomerulus membránon. De kórbonctani alapon is ez az állapot látszik legközelebb azokhoz az elváltozásokhoz, amelyek nephrosisban észlelhetők. A lázas fehérjevizelés, mely bár az összes fehérjevizelések között kétségtelenül a leggyakrabban fordul elő, pathológiája igen kevésbé tisztázott. Előfordul a különféle eredetű lázas bajokban s a halvány opalescáló fehérjevizeléstartól a súlyos $\frac{0}{100}$ -ben kifejezhető fehérjevizelésben nyilvánulhat. A leírt legsúlyosabb lázas fehérjevizelés a *Lichtwitz* észlelte $\frac{10}{100}$ -es fehérjevizelés volt. A vizelet üledékében rendszerint 1—1 fehérvérsejt található, de lehetnek szemcsés hengerek, sőt tömeges vörsvérsejtek, vörsvérsejt hengerek is. Ezek a fehérjevizelések amilyen gyorsan keletkeznek a megbetegedés, illetve a láz jelentkezésekor, épp oly gyorsan és nyomtalanul el is tűnnek annak megszűntekor. Ezen állapotokban a vesékben lejártszódó folyamatot a kórboncolók mint zavaros duzzadást jelölik meg. *Munk* egy „albuminöse Nephrose”-ként írja le a vesékben levő elváltozásokat, *Fahr*, e kérdés egyik legalaposabb ismerője, a nephrosisek első szakának tartja ezt az állapotot.

Ezen fehérjevizelés mechanizmusának tisztázására indított kísérleteink az előbb említett kísérleti berendezésünknek teljesen megfelelőleg szintén a Sollmann-féle elkülönített kutyavese készítményen történtek, természetesen azzal a különbséggel, hogy ezeket a kísérleteket egészséges kutyaveséken végeztük. A canülök bekötése után a veséket először 37° -os fiziol. konyhasó oldattal áramoltattuk át egy fél óráig, ez idő alatt az egészséges izolált kutyavese „átmeneti palpatorikus fehérjevizelése” minden egyes alkalommal megszűnik. Ennek a vesekészítménynél jelentkező és már más szerzőktől is észlelt, fehérjevizelésnek, mely legnagyobb valószínűség szerint traumás eredetű, bővebb ismertetésére nem térhetek ki. Az ily módon átmosott, illetve fehérjementessé tett vesét oly magas hőfokú fiziol. konyhasó oldattal áramoltattuk át ugyancsak 30° -ig, hogy az uretherből kicsepegő folyadéknak a hőmérséklete 39 — 40° -os legyen. Az ure-

therből ezen idő alatt kicsepegő folyadékban sulfosalicylsavval fehérjepróbát végeztünk, de az minden egyes esetben negatív volt. Majd ugyancsak ilyen magas hőfokra felmelegített konyhasós oldattal hígított egészséges egyén-savóját áramoltattuk át a vesén. Az ily módon meleg-ártalomnak kitett vesék átengedték a serumfehérjéket, amit az uretherből kicsepegő folyadék túros csapadéku fehérjereactiója bizonyított. Ezen most ismertetett kísérleteknek teljesen megfelelően ellenőrző kísérleteket is végeztünk, annak a lehetőségnek a kizárására, hogy a fehérjének a vesefilteren áthaladását nem a vese hosszantartó átáramoltatása következtében beálló vesesérülés okozza-e? Ezeket a kísérleteket tehát úgy végeztük, hogy a veséket nem fél, hanem egy teljes óráig áramoltattuk át 37°-os fiziol. konyhasós oldattal, majd csak ezután kezdtük el az ugyanúgy hígított, de most csak 37°-os hőmérsékletű embersavóval történő átáramoltatást. Az ilyenkor az uretherből kicsepegő folyadékban elvégzett sulfosalicylsavas fehérje próba tényleg mutatta is fehérje minimális nyomait, de ez a fehérjevizelés sokkal kevesebb volt, mint amikor előzetesen 39—40°-os hőmérsékletű konyhasós oldattal történt a vese károsítása. Hogy a kétféle kísérlet között a különbséget szembetűnőbbé tegyük, illetve pontos chemiai quantitativ eljárással bizonyítsuk be a vesefilternek meleg hatására történő átteresztővé válását, nitrogen, illetve fehérjemeghatározásokat végeztünk *Kjeldahl* szerint az uretherből kicsepegő folyadékokban. Ezek a meghatározások szembetűnően mutatták, hogy míg a meleggel károsított vesék 1.0—4.1%-nyi mennyiségben eresztették át a serumfehérjét, addig az ellenőrző kísérletekben csak 0.0—0.88°/oo-nyi mennyiségben volt fehérje kimutatható.

Ezek a kísérletek azt látszanak bizonyítani, hogy a lázas fehérjevizelés mechanizmusa ugyanaz, mint a mérgezések útján létrejövő tubularis ártalomkor észlelhető fehérjevizeléseké. De kizárják az ellenőrző kísérletek annak a lehetőségét is, hogy a lázas fehérjevizelés létrejöttében a vese saját fehérjéinek a lebontása és kiválasztása jelentősebb szerepet játszana, mint azt az eddigi feltevések állították.

Fejtegetéseinket összefoglalva azt mondhatjuk, hogy mint *Rusznýák* és *Németh* régebbi kísérletei mutatták, az egészséges vesemembrán ultrafilterként működik mind a nephrosisos, mind az egészséges egyén plasmájának fehérjéivel szemben, vagyis az olyan összetételű vérplas-

mával szemben is, ahol a fehérjefractiókban kóros eltolódás észlelhető a globulin illetve fibrinogen fractiók javára. Most ismertetett kísérleteink szerint viszont az akár kaliumbichromat, akár hő útján bántalmazott vesemembrán áteresztővé válik mind a nephrosisos, mind az egészséges egyén plazmafehérjéivel szemben.

Ezeknek a kérdéseknek a tárgyalásakor ki kell térnünk annak a magyarázatára, miképpen hozható összefüggésbe a fent ismertetett kísérletek alapján épült elmélet azzal a ténnyel, hogy a nephrosisos fehérjevizelések alkalmával a vérplasmában jelentős eltolódást szenvednek a fehérjefractiók. Elképzelésünk szerint a globulin, illetve fibrinogen felszaporodása a plasmában főleg azáltal jön létre, hogy a megbetegített vesemembránon a kismolekulájú albumin könnyebben megy át, mint a globulin, illetve fibrinogen, amelyek molekulanagysága közismerten jóval nagyobb, s éppen ezért kisebb mértékben veszti el azokat a szerveget. Így tulajdonképpen a globulin, illetve a fibrinogen felszaporodása a plasmában csak viszonylagos felszaporodásnak fogható fel. Ezen felfogásunk helyességét bizonyítják már régebben közölt azon kísérleteink, ahol a parenterálisan bevitt idegen fehérjének a vizelettel történő kiválasztását kísértük figyelemmel s amelyeknek ismertetésére később még ki fogok térni. De, ha a globulin, illetve fibrinogen fractio felszaporodását illetőleg *Erben* és *Elwyn* elméleti elgondolásait fogadnánk is el, akik azt abszolút felszaporodásnak hiszik s amely szerintük a szervezet szabályozó, kiegyenlítő, célszerű berendezése, amivel a nagyfokú fehérjevesztés ellen védekezik, ez az elgondolás sem elegendő a fehérjevizelés létrejöttének magyarázatára. De akár abszoltnak, akár relativnak fogjuk is fel a globulin, illetve a fibrinogen felszaporodását, mint az elmondottakból kitűnik, az csupán fehérjevizelésre nem vezethet.

Az idegen fehérjének a vizelettel kiválasztása szintén egyik formája a fehérjevizelésnek s leginkább az alimentaris fehérjevizelés esetén fordul elő, így pl. nagymennyiségű nyers tojásfehérje egyszerre elfogyasztása után. Sőt egyes szerzők az intravitalis haemolysiskor a plasmába kerülő haemoglobinnak a vese által történő kiválasztását is azzal magyarázzák, hogy a plasmában oldott haemoglobin a vesének idegen fehérje s mint ilyen kerül kiválasztásra. A régebbi felfogás szerint tehát a vesének activ válogató képessége van, amelynek segítségével a szerveget a bekerült idegen fehérjétől meg-

tudja szabadítani. *Bayliss* és munkatársai ezzel szemben kimutatták, hogy a vesének ilyen rejtélyes válogató képessége nincsen és az egészséges vese a tojásfehérjét és a haemoglobint csak azért választja ki, mert azok molekula nagysága kisebb, mint a serumfehérjéké s amelyek éppen nagyságuk miatt a glomerulus membrán likacsain nem tudnak keresztülhatolni. Saját vizsgálatainkkal *Bayliss* és munkatársainak ezen felfogását teljes mértékben megerősítettük. Szükségesnek tartottuk azonban, úgy mint a nephrosisos fehérjevizelés esetében, vizsgálat tárgyává tenni, hogy a beteg vese hogyan viselkedik idegen fehérje bevitele esetében. E célból nyulakat kaliumbichromat oldattal megmérgeztünk és a mérgezés kifejlődése után az állatoknak tojásfehérjét, vagy embersavót adtunk i. v.-an, majd fajlagos praecipitációs eljárással vizsgáltuk vizeletükben ezen idegen fehérjék kiválasztását. Az egészséges vese, mint az már *Bayliss* és munkatársainak vizsgálataiból tudtuk, a tojásfehérjét áteresztí, de az embersavó fehérjeit legfeljebb csak nyomokban eresztí át. Ezzel szemben a kaliumbichromattal megmérgezett állatok véséje a tojásfehérjét épp úgy kiválasztotta, mint az egészséges vese, de az embersavó fehérjei számára, ha nem is teljes egészében, de nagy mértékben átjárhatóvá vált, bár azt a fokot, amit a tojásfehérje kiválasztás elért, még mindig nem érte el. A beteg vese áteresztő képessége az idegen fehérjéket illetőleg tehát oly módon változik meg, hogy az bár ultrafiltrációs működését el is veszti, mégsem bocsátja át egyformán a különböző nagyságú fehérje molekulákat.

Vizsgálataink eredményeit tehát abban foglalhatjuk össze, hogy mind a nephrosisos, mind a lázas fehérjevizelésnek legfőbb okát a vesefilter fokozott áteresztőképességében kell keresni és nem a vérplasma fehérjeinek kóros megváltozásában. Idegen fehérjék bevitelére csak akkor keletkezik fehérjevizelés, ha a bevitt fehérje molekulái kisebbek, mint a serumalbuminé. Tehát az alimentáris fehérjevizelés, éppen úgy, mint nephrosisos és a lázas fehérjevizelés, egyszerű filtrációs jelenség és nem a vese activ secretiós működésének a következménye.